Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Heimann

Einwirkung von Lithium auf den H–Reflex.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Jürgen Rudolf Dreher
aus Sigmaringen

1980

Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Heimann

Einwirkung von Lithium auf den H–Reflex.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Jürgen Rudolf Dreher
aus Sigmaringen

1980

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. H. Heimann

gedruckt bei Fa. Hans-Joachim Köhler, Reprografischer Betrieb, 7400 Tübingen

Meiner Mutter

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. EINLEITUNG

1. Lithium
2. H-Reflex
3. JENDRASSIK'scher Handgriff
4. Synapse
5. Überträgerstoffe
    5.1. Synthese und Abbau
        5.1.1. Acetylcholin
        5.1.2. Noradrenalin
        5.1.3. Serotonin
        5.1.4. Gamma-Aminobuttersäure
    5.2. Lokalisation und Funktion
        5.2.1. Acetylcholin
        5.2.2. Noradrenalin
        5.2.3. Serotonin
        5.2.4. Gamma-Aminobuttersäure
        5.2.5. Dihydroxyphenylaethylamin (Dopamin)

II. METHODIK

1. Probanten
2. Versuchsanordnung
3. Apparatur
4. Untersuchungsgang
5. Fehlermöglichkeiten

III. RESULTATE

1. Meßergebnisse von:
    1.1. 23 gesunden Versuchspersonen
    1.2. 21 Patienten vor Lithiumtherapie
    1.3. 21 Patienten während Lithiumtherapie
2. Statistische Methoden
    2.1. t-Test nach STUDENT
    2.2. Lineare Regression und Korrelation
3. Auswertung

IV. DISKUSSION

1. Einwirkung von Lithium auf die Transmitter
    1.1. Acetylcholin
    1.2. Noradrenalin
    1.3. Serotonin
    1.4. Gamma-Aminobuttersäure
2. Hypothesen bezüglich der Lithiumwirkung auf die Alpha-Motoneurone
    2.1. Membrantheorie
    2.2. Enzymtheorie
    2.3. Synapsentheorie

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

1. Lithiumsalze wurden bereits vor mehr als 1oo Jahren zur Behandlung der Arthritis urica und des Rheumatismus eingesetzt. Durch CADE (9) wurde um 1949 Lithium erstmals bei psychotischen Erregungszuständen, speziell bei akuten Manien angewandt. In den letzten Jahren gewann das Lithium eine neue und besondere Bedeutung dadurch, daß neben dem bereits bekannten Effekt bei akuten Manien, von SCHOU (56), BAASTROUP (3), AMDISEN (1) und anderen, eine prophylaktische Wirkung bei manisch-depressiven Erkrankungen beobachtet wurde.

Das Lithium gehört ebenso wie Natrium und Kalium zur Gruppe der Alkalimetalle und ist mit einem Atomgewicht von 6,393 das leichteste Metall. In mancher Hinsicht verhält es sich aber mehr wie Magnesium und Calcium. Wegen seiner ausgeprägten Reaktionsfähigkeit kommt es in der Natur niemals in freier Form vor, sondern stets gebunden als Lithiumsalz.
Im menschlichen Serum ist Lithium in einer mittleren Konzentration von o,oo43 mval/l vorhanden, wahrscheinlich hat es jedoch keine physiologische Bedeutung (LANG u. Mitarb., 36).

Zu therapeutischen Zwecken wird Lithium oral verabfolgt und rasch und fast vollständig aus dem Magen-Darm-Kanal resorbiert. Es wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Die Ausscheidungsrate unterliegt individuell beträchtlichen Schwankungen und hängt unter anderem vom Alter des Patienten, seiner Ernährung, der Gabe von Diuretica und anderen Medikamenten ab (SCHOU, 6o).

Lithium greift in mannigfacher Weise in den allgemeinen Stoffwechsel ein. So zeigte sich unter einer Langzeitbehandlung mit Lithium im Elektromyogramm eine Abnahme der maximalen Nervenleitgeschwindigkeit (GIRKE, 2o), im

Elektroencephalogramm wurden Veränderungen beobachtet, die als zentralnervöse Dekompensation interpretiert wurden (MODESTIN, 45), Herdbefunde dürften mit cerebralen Vorschädigungen zusammenhängen. Am Elektrokardiogramm fielen in manchen Fällen normotope Störungen der Reizbildung, ventriculäre oder supraventriculäre Extrasystolen, Anomalien der Reizleitung (AV-Block 1. Grades) und deutliche Alterationen der Kammer-Repolarisation auf. Alle zuletzt genannten Veränderungen liefen parallel zur Höhe des Serum-Lithiumspiegels (MIDDELHOFF, 44). Des weiteren können Hypothyreose und Myxödem auftreten. Der dabei festzustellende niedrige Jodspiegel könnte auf eine verminderte oxydative Phosphorylierung und Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion hinweisen (SCHOU, 58). Lithium kann auch die energieverbrauchenden Effekte von Noradrenalin, Isoprenalin und Amphetamin abschwächen. Andererseits wäre diese Abschwächung der pharmakogenen Stoffwechselsteigerung auch über eine Hemmung der Schilddrüsenfunktion möglich (OPITZ, 49). Diese Befunde stehen jedoch im Widerspruch zu den Schilddrüsenfunktionsprüfungen bei Patienten nach jahrelanger Behandlung mit Lithiumsalzen, welche eine deutliche gesteigerte thyreoidale Jodaufnahme sowie eine geringfügige Abnahme des proteingebundenen Jods im Blutplasma zeigten (SCHOU, 61; BERENS, 5).
Lithium steht auch in Wechselbeziehung mit dem Metabolismus der Monoamine, Kohlenhydrate,Aminosäuren, Phospholipide und bewirkt Verschiebungen des Wasser- und Elektrolythaushalts (MIDDELHOFF, 44; SCHOU, 57). Diese Wirkungen im allgemeinen Stoffwechsel erklären auch im wesentlichen die Nebenwirkungen und Intoxicationserscheinungen, welche ausführlich von SCHOU (59) und anderen beschrieben wurden.

Der Wirkungsmechanismus von Lithium ist letztlich noch nicht aufgeklärt. Die vorbeugende Wirkung des Lithiums auf manische u n d depressive Phasen könnte darauf

hindeuten, daß diese Behandlung vielleicht einen Stabilisierungseinfluß auf einen oder mehrere biologische Prozesse mit regulativen Funktionen ausübt (SCHOU, 58). Zu diesen biologischen Vorgängen gehören die Erzeugung und Übertragung nervöser Impulse, die Wasser- und Elektrolytverteilung, die Einwirkung auf Hormonproduktion und Hormonrezeptoren, die Anregung und Hemmung enzymatische gesteuerter Prozesse, Speicherung und Freisetzung von Neurotransmittersubstanzen wie Noradrenalin, Serotonin und möglicherweise Acetylcholin.

Besonders interessant erscheint die Wirkung auf den Noradrenalin- und Serotoninmetabolismus. Lithiumionen fördern sowohl die Aufnahme als auch die Wiederaufnahme von Noradrenalin in die Synaptosomen und vermindern so die Noradrenalinkonzentraion an den Rezeptoren (OPITZ, 48; CORRODI, 11; KURIYAMA, 35). Die veränderte Noradrenalinumsetzung aber beruht kaum auf einer direkten Wirkung über die Katecholamin-methyl-transferase und die Monoaminoxydase,sondern wahrscheinlich eher auf einer Stimulation der sogenannten "Membranpumpe" (CORRODI, 11). Da nun bei der Depression ein Noradrenalin- bzw. 5-Hydroxytryptophan-Defizit vorliegen soll, bei der Manie dagegen ein Noradrenalinüberschuß (KURIYAMA, 35), dachte SCHOU (58), um die Wirkung von Lithium auf beide Krankheitsbilder in Einklang zu bringen, an eine Dämpfung pathologisch starker Schwingungen oder an eine Anregung hemmender Feed-Back-Mechanismen mit negativem Vorzeichen.

2. Da man bisher trotz intensivster Bemühungen psychotische Krankheitsbilder nicht im Tierversuch reproduzieren kann, ist man gezwungen, wissenschaftlich valente Daten bei den betroffenen Patienten selbst zu erheben. Eine Untersuchung, die ohne äußere Verletzung und mit vertretbarer Belästigung am Menschen vorgenommen werden kann, ist die kutane Ableitung des HOFFMANN-Reflexes.

Die elektrische Auslösung des spinalen monosynaptischen Reflexes wurde erstmals von PAUL HOFFMANN 1918 beschrieben (25). Nach ihm wurde er in der Folgezeit als H-Reflex benannt (MAGLADERY, 38). Es handelt sich hierbei um den spinalen, monosynaptischen Reflex des Motoneurons.

Seine Latenzzeit liegt bei 1,5 msec und weniger; bei einer Leitungsgeschwindigkeit der afferenten und efferenten Neurone von 5o - 9o m/sec und einer Verzögerung an der Synapse von etwa o,5 msec ist die Latenzzeit für eine polysynaptische Übertragung zu kurz (ERNST u. Mitarb., 16). Der H-Reflex entspricht also dem mechanisch ausgelösten Eigenreflex unter Umgehung der Muskelspindeln.

Zum Eigenreflexbogen, der das Grundgerüst des spinalmotorischen Systems bildet, gehört ein R e z e p t o r, ein a f f e r e n t e s N e u r o n, eine S y n a p s e, ein m o t o r i s c h e s N e u r o n und ein E r f o l g s o r g a n (Muskel).
Der R e z e p t o r des Reflexbogens liegt in den Muskelspindeln und wird bei elektrischer Reizung umgangen. Aus dem Hauptrezeptorareal entspringt eine großkalibrige Nervenfaser der Ia-Gruppe (Leitungsgeschwindigkeit 5o - 9o m/sec), die am Hinterhorn in das Rückenmark eintrifft. Man bezeichnet sie als a f f e r e n t e s oder s e n s i b l e s N e u r o n . Hier wird der Reflex über eine komplizierte synaptische Umschaltstelle direkt den motorischen Vorderhornzellen zugeführt. Diese M o t o n e u r o n e , die ebenfalls zur Ia-Gruppe gehören, entsenden ihre Impulse zur Muskelfaser.

Neben diesen Bestandteilen werden noch andere Strukturen zum Reflexbogen im weiteren Sinne gezählt. Die endständigen Abschnitte der Spindelelemente werden motorisch durch dünnere Nervenfasern versorgt, die von den kleineren Gamma-Zellen im Vorderhorn des Rücken-

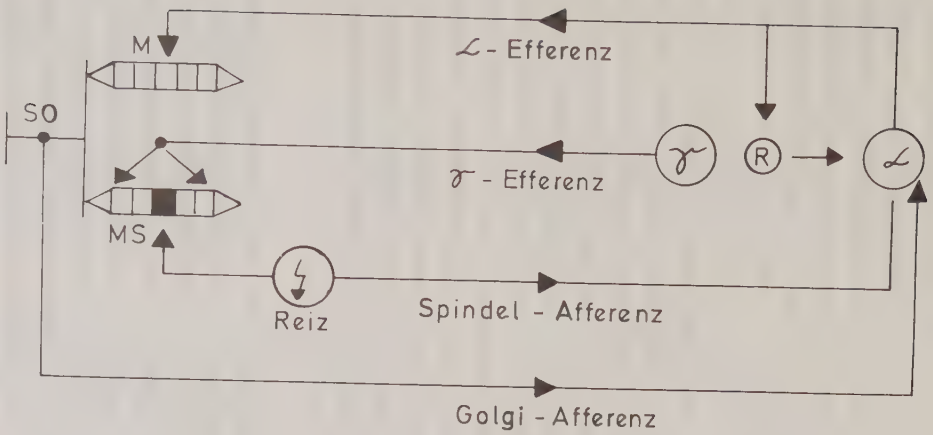

Abb. 1 Schematische Darstellung des Eigenreflexbogens
M = Arbeitsmuskulatur, MS = Muskelspindel
SO = Sehnenorgane, R = RENSHAW - Zelle
α - und γ - Motoneuron

marks entspringen. Eine Erregung der Gamma-Motoneurone hat eine periphere Kontraktion der Spindelfasern und eine Dehnung des nicht kontraktilen Mittelstücks zur Folge. Durch Schwankungen der Gamma-Innervation wird also die Empfindlichkeit der Dilatorrezeptoren beeinflußt. Eine Muskelkontraktion wird also nicht nur durch die direkte Erregung der Alpha-Motoneurone, sondern grundsätzlich auch durch eine primäre Aktivierung des Gamma-Systems, welches offenbar allgemeine Starterfunktion besitzt, ausgelöst.

Der H-Reflex wird durch elektrische Stimulation des Nervus tibialis in der Kniekehle ausgelöst und aus dem Soleusmuskel abgeleitet, da er nur konstant in den Nerven zum Musculus triceps surae auslösbar ist. Bei niedriger Reizstärke tritt im allgemeinen zunächst nur der Reflex (H-Reflex) auf, bei etwas höherer Reizstärke wird zusätzlich der Muskel efferent, also direkt aktiviert (sogenannte M-Antwort). Bei zunehmender Reizintensität werden erst beide Antworten größer; während dann die M-Antwort bis zur maximalen Größe ansteigt, wird der H-Reflex sukzessive kleiner und bei maximaler M-Zacke völlig unterdrückt (Abb. 2).

Die im gemischten Nerven elektrisch ausgelöste Erregung wird nicht nur orthodrom, sondern auch in entgegengesetzter Richtung "antidrom" weitergeleitet. Da die Schwelle einzelner Nervenfasern bei größerem Druchmesser bzw. Leitungsgeschwindigkeit niedriger ist, werden bei schwachem Reiz zunächst nur die primären Muskelspindelafferenzen (Ia-Form) erregt und lösen den monosynaptischen Reflex aus. Bei höherer Reizintensität werden auch die Alpha-Fasern erregt. Die orthodromen Impulse aktivieren den Muskel, die antidromen Impulse depolarisieren die Alpha-Zelle und bewirken über eine rekurrente Kollaterale eine RENSHAW-Hemmung. Die reflektorisch ausgelösten Impulse können mit antidrom geleiteten Impulsen

kollidieren und sich gegenseitig auslöschen; das Verschwinden der H-Antwort beruht also nicht nur auf einer Unterdrückung des Reflexes.

3. Der sogenannte JENDRASSIK'sche Handgriff (JH) verstärkt den Eigenreflex (SOMMER, 65; HOFFMANN, 24). Eine befriedigende Erklärung, auf welche Art und Weise er auf die Eigenreflexe einwirkt, gibt es bis heute noch nicht. Nach allgemeiner Ansicht (DORNBLÜTH, 14; GUTTMANN, 22; PSCHYREMBEL, 52) soll er durch Ablenkung und vollkommene Erschlaffung der untersuchten Muskeln zustandekommen. HOFFMANN (26) sprach dagegen von einer unbekannten Art der Bahnung eines Reflexes, da er auch bei Willkürkontraktion des betroffenen Muskels eine Steigerung der Reflexe gemessen hat. Nach einer Untersuchung von SOMMER (65) schied eine Mitinnervation, d.h. eine Bahnung des Reflexzentrums durch den JH aus, denn er bahnt zwar den mechanisch ausgelösten Achillessehnenreflex, nicht aber den elektrisch ausgelösten Eigenreflex. So könnte, nach seiner Meinung, die Wirkung in der Erregbarkeit der sensiblen Rezeptoren (Muskelspindeln) gesucht werden. Auch passive Dehnung des Muskels steigert die Erregbarkeit für Eigenreflexe.

Da dem untersuchten Reflexbogen Synapsen mit Acetylcholin als Überträgersubstanz zugeordnet sind, können die zu erwartenden Ergebnisse, soweit sie die Synapsen betreffen, nur für diesen Typ gültige Aussagen zulassen. In dieser Arbeit wird über elektrophysiologische Untersuchungen am peripheren motorischen Neuron bzw. Axon berichtet, für die sich dankenswerterweise Patienten der Abteilung für allgemeine Psychiatrie der Universitäts-Nervenklinik Tübingen zur Verfügung gestellt haben. Alle Patienten waren psychiatrisch eingehend untersucht und diagnostisch als Manie oder Depression eingeordnet. Es soll hier versucht werden, eventuell durch Lithiumsalze hervorgerufene Veränderungen an der Rückenmarks-

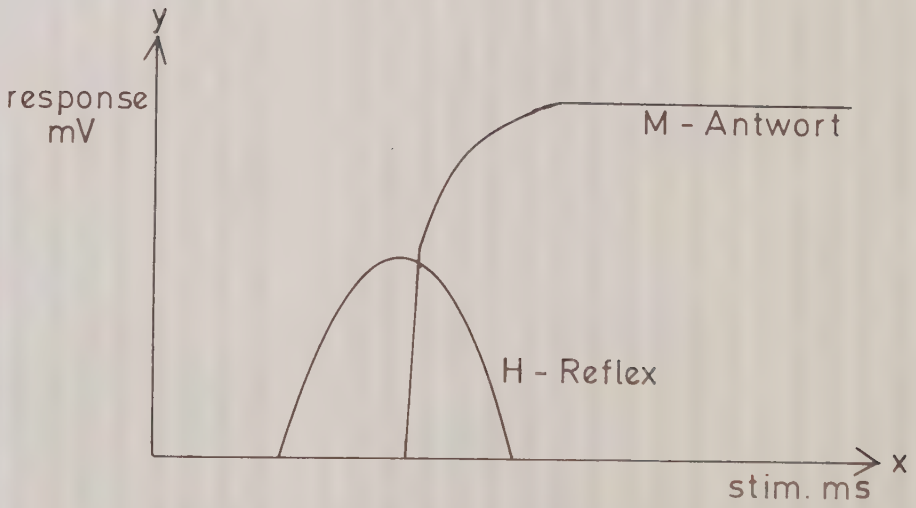

Abb.: 2 H - Reflex und M - Antwort, graphische Darstellung

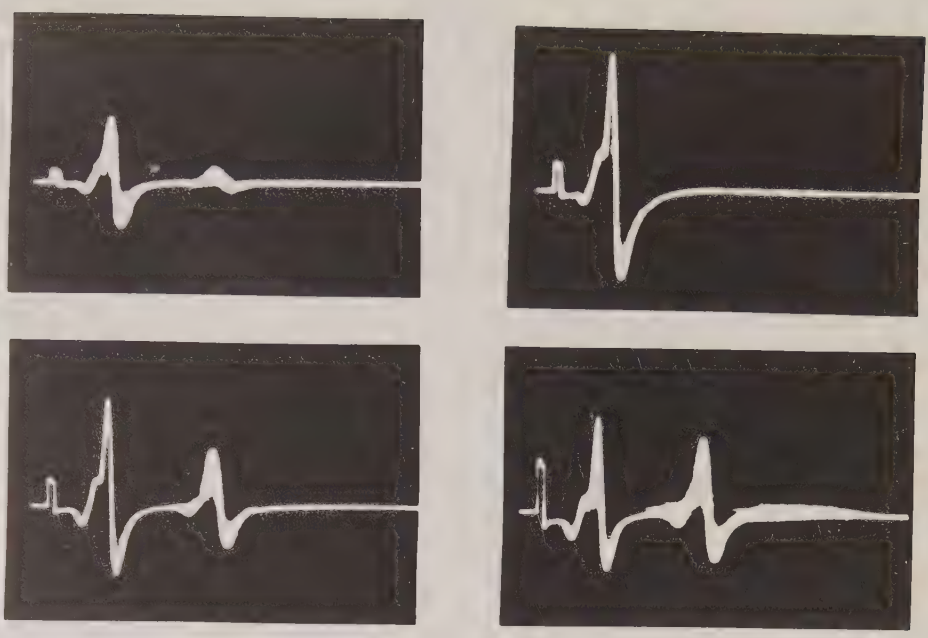

Abb.: 3 Beispiele für ein EMG - Parameter, Schirmbildfoto

synapse aufzufinden.

4. Synapse

Die Überleitung von Erregungsimpulsen von einer Nervenzelle auf die andere erfolgt an Synapsen; diese verbinden das axonale Ende eines Neurons (praesynaptische Zelle) mit dem Zellkörper und/oder den Dendriten einer anderen Nervenzelle (postsynaptische Zelle) und bestimmen die Richtung der Reizleitung. Nach der Neuronentheorie sind Synapsen funktionelle Kontaktstellen zwischen zwei erregbaren Zellen, deren Zytoplasma jedoch innerhalb zweier geschlossener Membransysteme bleibt (KATZ, 29). Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen nicht nur die beiden Membranen, sondern auch einen extrazellulären Spaltraum von 15o - 2oo Å Breite zwischen prae- und postsynaptischer Zelle. Zu den interessantesten elektronenmikroskopischen Untersuchungen gehört die Entdeckung der praesynaptischen Vesikeln in zahlreichen Nervenendigungen des peripheren und zentralen Nervensystems (ECCLES, 15; KATZ, 29). Die Bläschen haben einen Durchmesser von etwa 5oo Å; in praesynaptischen Nervenendigungen, deren Funktion in der Freisetzung eines spezifischen Überträgerstoffes (Transmitter) besteht, ist das Zytoplasma in der Nähe der synaptischen Kontaktstelle vollgestopft mit solchen Bläschen.

An der Ganglienzelle hat man excitatorische und inhibitorische Synapsen gefunden. Man weiß, daß sich die beiden Synapsenformen auch durch die Art der Überträgersubstanzen unterscheiden, z.B. wurde an den prae- und postganglionären Synapsen des parasympatischen Nervensystems Acetylcholin als excitatorische Transmittersubstanz nachgewiesen, an den sympatischen postganglionären Synapsen finden sich dagegen Noradrenalin und Adrenalin als erregende Überträgerstoffe.

Als inhibitorischer Transmitter kommt im Rückenmark in erster Linie Glycin in Betracht, in supraspinalen Systemen des Zentralnervensystems (ZNS) wird diese Funktion von verschiedenen anderen Substanzen, wie Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Serotonin und Dopamin übernommen.

5. Überträgerstoffe

5.1. Synthese und Abbau

5.1.1. Acetylcholin (ACH)

Zur Synthese von ACH ist das Zusammenwirken von Cholin und aktivierter Essigsäure notwendig. Aktivierte Essigsäure entsteht durch Kombination von Acetat mit reduziertem Coenzym A (CoA). Die Reaktion zwischen aktivierter Essigsäure und Cholin wird durch Cholinacetylase katalysiert; diese wird in hoher Konzentration im Zytoplasma cholinerger Nervenendigungen gefunden. Das Vorkommen hoher Cholinacetylasekonzentrationen in bestimmten Bezirken des ZNS wird als Beweis für den cholinergen Charakter dort lokalisierter Synapsen gewertet.
Innerhalb einer Zeit von o,1 msec wird das ACH durch eine spezifische Acetylcholin-Esterase hydrolysiert und inaktiviert.

5.1.2. Noradrenalin (NA)

NA als excitatorische Transmittersubstanz leitet sich biogenetisch vom Tyrosin ab, das nach Hydroxylierung zum 3,4 - Dihydroxyphenylalanin (DOPA) und Decarboxylierung in das biogene Amin 3,4 - Dihydroxyphenylaethylamin (Dopamin) umgewandelt wird. Im sympatischen Nervensystem und im Nebennierenmark erfolgt durch spezifische Gamma-Hydroxylierung die Bildung von NA, das durch Methylierung der primären Aminogruppe weiter in Adrenalin überführt wird. Nach der intrazellulären Biosynthese in der Nervenzelle wird NA an den Endigungen der Nerven-

fasern in einer biologisch unwirksamen Depotform gespeichert. Auf den physiologischen Reiz hin wird NA freigesetzt, d.h. aus dem Nervenzellfortsatz ausgeschüttet; dann reagiert es mit dem postsynaptisch lokalisierten Rezeptor. Sofort nach der Reizübertragungsfunktion wird NA zum Teil durch die Katechin-O-Methyltransferase abgebaut, zum Teil wird es wieder von der freisetzenden Nervenzelle rückresorbiert und dort durch die Monoaminoxydase abgebaut.

5.1.3. Serotonin

Serotonin ist ein Derivat des Tryptophans, das durch eine Hydroxylase zunächst in 5 - Hydroxytryptophan und dann durch eine pyridoxalphosphatabhängige Decarboxylase in das biogene Amin umgewandelt wird.
Serotonin liegt im ZNS in an Ganglioside gebundener Form vor. Nach seiner Freisetzung wird Serotonin biologisch wirksam und danach rasch durch die Monoaminoxydase und Aldehydoxydase in die unwirksame 5 - Hydroxyindolessigsäure übergeführt.

5.1.4. Gamma-Aminobuttersäure (GABA)

Die GABA ist das biogene Amin der Glutaminsäure. Die Glutaminsäuredecarboxylase, die Glutamat in GABA überführt, befindet sich ausschließlich im Nervensystem. GABA wird nach seiner Freisetzung durch eine Transaminase in Succinosemialdehyd umgewandelt, welches seinerseits einer Oxydation zu Succinat unterliegt. Die Reaktionssequenz der Synthese und des Abbaus von GABA stellt also einen Nebenweg des Citratzyclus' dar.

5.2. Lokalisation und Funktion

5.2.1. Acetylcholin

Die chemischen und biophysikalischen Wirkungen des ACH an Synapsen sind weitgehend aufgeklärt, im Gegensatz zu den Überträgermechanismen anderer Substanzen, bei denen

noch manches der Klärung harrt. ACH ist dabei nur eine der im Nervensystem wirksamen Überträgersubstanzen.
Die Ankunft eines Impulses im synaptischen Knopf führt zur ACH-Freisetzung in den synaptischen Spalt. ACH diffundiert durch diesen Spaltraum und wirkt als excitatorische Überträgersubstanz auf die postsynaptische Membran, indem es deren Permeabilität für Na^+ und alle anderen kleinen Ionen steigert.
Um die Repolarisation nicht zu behindern, muß ACH rasch aus dem synaptischen Spalt entfernt werden. Zu einem kleineren Teil wird es wieder von den praesynaptischen Endigungen rückresorbiert, die Hauptmenge wird jedoch hydrolysiert, wobei wie oben erwähnt, ACH-Esterase als Katalysator wirkt. Sie hydrolysiert ACH genügend schnell, sodaß die Änderungen der Na^+ - Permeabilität und damit der elektrischen Phänomene während der synaptischen Erregungsübertragung bezüglich ihrer zeitlichen Begrenzung erklärt sind.

5.2.2. Noradrenalin

NA liegt bei den meisten Säugetieren hauptsächlich in der Pons, Medulla und im Mesencephalon, sowie in einigen Kernen des Hirnstammes vor. Noradrenerge Synapsen leiten Impulse von diesen Kernen ins gesamte Gehirn und zum Rückenmark.
NA aktiviert die Adenylcyclase, welche die Bildung von zyklischem Adenosin - 3', 5' - monophosphat (Zyklo - AMP) aus Adenosintriphosphat (ATP) katalysiert. Zyklo - AMP löst schließlich die zelluläre Aktion an der postsynaptischen Membran im Rahmen der sympatischen Innervation aus. Das Zyklo - AMP wird umgehend durch eine spezifische Phosphodiesterase abgebaut.
Das Kleinhirn hat eine der größten Ansammlungen von Zyklo - AMP und Adenylcyclase.
Die Antwort auf NA kann vollständig durch Nikotinsäure und Prostaglandine blockiert werden und wird potenziert durch Methylxanthine.

5.2.3. Serotonin

Aufgrund der bisher vorliegenden Kenntnisse gehören zu den Funktionen des Serotonins im Gehirn die Temperaturregulation, die Gonadotropinsekretion, die Vermittlung der Schmerzqualität und die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus', doch sind diese Funktionen noch nicht gesichert. Als gesichert jedoch gilt, daß Serotonin die neuronale Aktivität im Neocortex, Thalamus, Hypothalamus und im limbischen System dämpft bzw. hemmt.

5.2.4. Gamma-Aminobuttersäure

Im rostralen Hirnstamm scheint GABA die dominante Hemmfunktion zuzukommen, während im Rückenmark und im unteren Hirnstamm Glycin die Funktion als inhibitorischer Transmitter ausübt. GABA wurde hauptsächlich im Gehirn gefunden, so z.B. im Cerebellum und im Hippocampus, daneben aber auch kleine Mengen im Rückenmark.

5.2.5. Dihydroxyphenylaethylamin (Dopamin)

Früher nahm man an, daß Dopamin als Transmitter im ZNS das ursprüngliche Katecholamin sei und es eine besondere Funktion in phylogenetisch älteren Regionen des Gehirns wie Corpus striatum und mesolimbische Areale, welche die paleocorticalen Strukturen wie auch das limbische System umfaßt, ausübe. Neurochemische Studien zeigten jedoch, daß Dopamin im Striatum annähernd 80 % der gesamten Konzentration der aktiven Amine ausmacht, und es damit eine von NA unabhängige Stellung im physiologischen Überträgermechanismus einnimmt. Unmittelbar daraufhin wurde bewiesen, daß Dopamin auch auf andere Areale im Gehirn übergreift, wie auf den Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium, Substantia nigra, Pallidum und den 4. Ventrikel. Signifikante Mengen von Dopamin wurden auch in peripheren Organen gefunden, wie autonome Ganglien, Carotissinus und am sinuatrialen Knoten (HORNYKIEWCZ, 27).

Bei der synaptischen Hemmung sind drei Typen zu unterscheiden:

a) postsynaptische Hemmung langer Axonneurone zwischen zwei differenten Hirngebieten (Cerebellum - Cerebrum)
b) postsynaptische Hemmung kurzer Axonneurone innerhalb eines Hirnareales
c) Hemmung, welche auf einer Reduktion excitatorischer Transmitter beruht - also praesynaptische Hemmung (ECCLES, 15).

II. METHODIK

1. Probanten

Zunächst wurden in einem Vorversuch Untersuchungen an 23 Personen, es handelte sich hierbei um Freunde und Bekannte im Alter von 17 - 28 Jahren, durchgeführt, um die Methodik auszuarbeiten. Die so erarbeitete Untersuchungsmethodik konnte dann für die anschließenden Untersuchungen an Patienten der Universitäts-Nervenklinik Tübingen übernommen werden. Insgesamt wurden 42 Patienten untersucht. Zur Auswertung konnten davon 21 herangezogen werden. Da bei 2 Patienten im Verlauf der Untersuchung ein Adie-Syndrom (kein Reflex auslösbar), bei 1 Patient ein Parkinson-Syndrom festgestellt wurde, konnte die Untersuchung nicht fortgesetzt werden. Zweimal wurde die Untersuchung abgebrochen, weil die Patienten angeblich zu starke Schmerz- bzw. Angstgefühle angaben. Da 7 Patienten nur während einer Lithiumtherapie, 9 dagegen nur vor der Lithiumgabe untersucht wurden, konnten auch diese zur Auswertung nicht herangezogen werden. Das Experiment wurde kurz vor und 1o - 14 Tage nach Beginn der Lithiumgabe durchgeführt.
Eine Übersicht über das Patientenkollektiv gibt Tabelle 1.
Vor Untersuchungsbeginn und während der Vorbereitung war Zeit, den Versuchspersonen bzw. Patienten den Untersuchungsgang genau zu erklären, um Angst, insbesondere vor der elektrischen Untersuchung, abzubauen. Bei dieser

Untersuchung ist es von großer Bedeutung, daß der Proband während der Messungen völlig ruhig und entspannt ist.

2. Versuchsanordnung

Die Versuchsanordnung entsprach im wesentlichen der, wie sie MAGLADERY (39), DIAMANTOPOULOS (13), TAKAMORI (66), BAYKUSCHEV (4) und andere beschrieben haben. Das untersuchte Bein -in der Regel das linke- wurde durch eine gepolsterte Rolle unter dem Sprunggelenk angehoben und bildete am Knie einen Winkel von etwa 15o °. Die Hautstellen für Reiz- und Ableitelektroden wurden mit Aether von widerstandserhöhenden Fett- und Schmutzteilchen befreit. Als Ableitelektroden wurden Pilzelektroden aus reinem Silber mit einem Durchmesser von 8 mm und einer Höhe von 1,5 mm benutzt (Abb. 4). Nach Auftragen der Elektrodenpaste wurden diese mit Klebestreifen über den Ableitepunkten im Abstand von 8 cm befestigt. Entsprechend der verwendeten "belly-tendon-Ableitung" lag die "differente" Elektrode über dem Muskelbauch des Musculus soleus, die "indifferente" über dem Sehnenansatz des gleichen Muskels. Abgeschirmtes Kabel verband die Elektroden mit dem Verstärker.

Gereizt wurde mit Oberflächenelektroden. Die Kathode bestand aus einem 25 x 1o x 1o mm großen Isolierkörper, an dessen Unterseite sich ein mit Filz überzogenes Metallplättchen mit einem Durchmesser von 13 mm befand. Die Anode war eine in Stoff gehüllte Metallplatte entsprechend einer Elektrokardiogramm-Elektrode mit einer Größe von 25 x 25 mm. Zur Verbesserung des Kontaktes wurden beide vor der Fixierung in eine NaCl-Lösung getaucht. Die Anode brachten wir schließlich über der Kniescheibe, die Kathode in der Fossa poplitea an und befestigten beide mit einem Lochband. Kritisch war die Lokalisation der Kathode. Um den optimalen Reizpunkt zu finden, wurde mit geringer Reizintensität die Gegend in der Fossa poplitea, in der der Nervus tibialis ver-

Abb.: 4 Ableit- und Reizelektroden

läuft, abgetastet. An der Stelle, von der aus die kräftigste Reizantwort erhalten wurde, erkennbar einmal an der Bewegungsexkursion des Fußes, zum anderen an dem gleichzeitig an dem Oszilloskop beobachteten Muskelpotential, wurde nun die Kathode entgültig fixiert. Um den Reizartefakt klein zu halten, wurde die Erdung in Form einer Bandelektrode zwischen Stimulations- und Ableitelektroden angebracht.
Zur Auslösung des Eigenreflexes (Achillessehnenreflex) wurde ein Reflexhammer benutzt, der über einen Kontakt den Oszillographen triggerte, sodaß auch der mechanisch ausgelöste Reflex einwandfrei registriert werden konnte (Abb. 5).

3. Apparatur

Die verwendete Apparatur entspricht im wesentlichen der Anordnung, wie sie zu routinemäßigen elektromyographischen Untersuchungen benutzt wird.

Als Reizeinheit wurde der Stimulator II von der Firma HSE benutzt, bei dem über die gleiche Elektrode zwei Reize variabel voneinander übertragen werden konnten. Es wurden Rechtecksimpulse von 1,5 msec Dauer benutzt. Als Registriereinheit diente ein Oszillograph (Tektronix 564, Typ 3A3; Verstärkereinschub mit Zeitlenkeinschub, Typ 2B67), der vom Stimulator getriggert wurde. Als Vorverstärker benutzten wir das Disa-2-Kanal-EMG-Gerät 14A2o mit den Einschüben 14D2o (Netzgerät), 14Bo2 (Monitor), 14Co2 (Verstärker), 14B6o (Zeitbasis) und 14B11 (NF-Verstärker). Der Frequenzbereich erstreckte sich von 2 Hz - 2oooo Hz linear. Ein Kanal diente zur Aufzeichnung der Reizimpulse, der andere registrierte die Potentiale. Der Oszillograph wurde entweder vom Stimulator oder vom Reflexhammer getriggert. Die registrierten T-, H- und M-Wellen wurden auf dem Speicheroszillographen (Tektronix) festgehalten und mittels einer Tektronix-Polaroid-Kamera fotografiert.

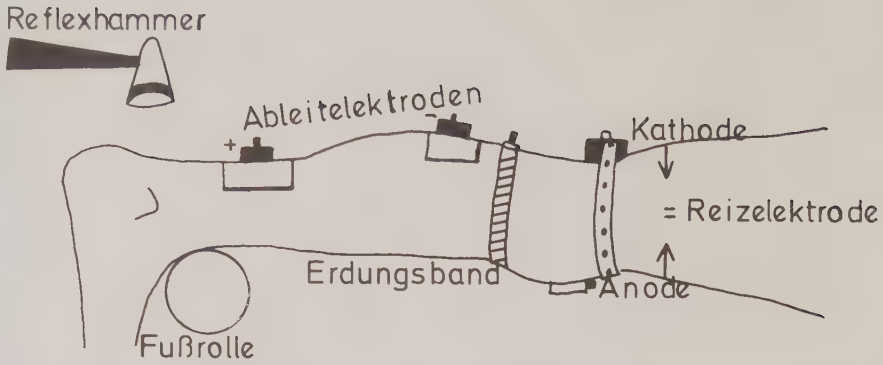

Abb.: 5 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

4. Untersuchungsgang

Zuerst wurde am Musculus soleus mit dem Reflexhammer mechanisch der Achillessehnenreflex ausgelöst und registriert. Dabei wurde der Fuß über der Rolle um ca. 4 - 5 cm passiv dorsal flektiert, um eine konstante Vordehnung zu erreichen.

Dieser Versuch wurde wiederholt während der Patient mit der linken Hand (eventuell auch mit Zuhilfenahme beider Hände) einen Vigorimeter auf o,5 kp drückte. Das Vigorimeter gestattete das JENDRASSIK'sche Manöver in etwa konstanter Intensität durchzuführen und unter dieser Bedingung das Antwortpotential zu registrieren. Im Rahmen des Untersuchungsganges folgte als nächstes die elektrische Auslösung der H- und M-Antwort. Die Befestigung der Reizelektrode wurde wie oben beschrieben mit einem Lochband befestigt, an der Ableitelektrode wurde nichts geändert. Beginnend mit kleiner Reizintensität wurde durch sukzessive Erhöhung der Schwellenwert für H und M, die maximale H-Amplitude und schließlich die maximale M-Antwort festgestellt und registriert. Mit regelmäßigen Zwischenwerten konnte hieraus die H/M Rekrutierungskurve konstruiert werden (Abb. 2 und 3). Sie gibt die Relation der Amplituden der reflektorischen H-Werte und direkten M-Werte als Funktion der Reizgröße am gemischten Nerven an. Der ganze Versuch wurde unter gleichzeitiger JENDRASSIK-Bedingung, d.h. die Versuchsperson das Vigorimeter auf o,5 kp drückte, wiederholt.

Da der maximale H-Reflex als Maß für die Erregbarkeit der Motoneurone angesehen werden kann, wurden die Erregbarkeitsschwankungen des H-Reflexes nach vorausgehendem konditionierenden H-Reflex geprüft: konditionierender und testender Reiz hatten identische Parameter: pro Versuch wurde die Reizstärke mit der größten H-Amplitude verwendet. In festgelegten Intervallen wurden die Paarreize systematisch von 5ooo msec bis 2 msec verkleinert.

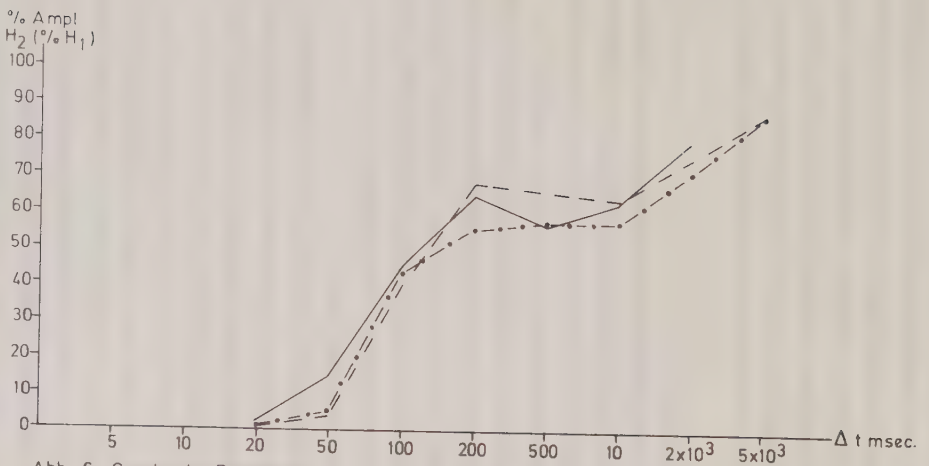

Abb 6 Graphische Darstellung der Prozentbeziehung von Testreiz zu konditionierendem Reiz bei Normalpersonen, Patienten vor und während Lithiumtherapie.
——— Normalpersonen — — — mit Lithium —•—•— ohne Lithium

Zwischen den Reizpaaren lag jeweils eine Dauer von mindestens 5 sec, um mit Sicherheit nicht in die Erholungsphase der Alpha-Motoneurone zu kommen. Zur Bewertung des konditionierenden Reizes diente die Höhe des Reizantwortpotentials des konditionierenden Reizes im Verhältnis zur Höhe des Reizantwortpotentials des Testreizes. Je kürzer die zeitliche Distanz zwischen den Reizpaaren, um so kleiner wurde die Reizantwort des konditionierenden Reizes im Vergleich zum Testreiz. Dadurch daß eine Prozentbeziehung hergestellt wurde, war eine graphische Darstellung leicht möglich (Abb. 6).

5. Fehlermöglichkeiten

Äußere Fehlerquellen wurden möglichst auszuschalten versucht. So hielten wir die Raumtemperatur konstant bei 25 ^{o} C, da sich die Nervenleitung mit wechselnder Temperatur stark verändert.

Auch die Verkrampfung der Patienten - meist aus Angst vor "Elektroschocks" - wurde wie oben beschrieben möglichst vermieden.

Variierte man den Abstand der Ableitelektroden, so veränderten sich die Meßergebnisse erheblich, weshalb der Abstand bei 8 cm gehalten wurde.

Wie sich aus Vorversuchen zeigte, traten meßtechnische Fehler auf, wenn die Reizelektrode nur minimal im Versuchsverlauf in ihrer Lage verändert wurde, sei es daß sie seitlich verschoben wurde, sei es daß sich ihr Andruck änderte.

Zum Teil nahmen die Patienten andere Medikamente als Lithium ein. In wie weit diese Einfluß auf die Potentiale ausübten, ist nicht Gegenstand unserer Untersuchung. Da aber Wert darauf gelegt wurde, daß auch diese Medikation während den wiederholten Untersuchungen nicht geändert wurde, ergaben sich konstante Bedingungen, allenfalls hierdurch bewirkte Einflüße blieben somit konstant und störten einen Vergleich nicht. BRAUN (8) gibt bei sorgfältigem Arbeiten als Gesamt-

fehler für die Messung der Streubreite nach unserer Methode 3,3 % an.

III. RESULTATE

1. Meßergebnisse

1.1. An 23 gesunden Versuchspersonen wurde das methodische Vorgehen für die beschriebenen Untersuchungen überprüft. Die gemessenen Parameter für das Normalpersonenkollektiv (A) sind in Tabelle 2 aufgeführt.

1.1.1. Das Verhältnis für den H-Reflex zur indirekten Muskelantwort, beide als maximale Werte, betrug o,55 (H/M max.).

1.1.2. Der Schwellenwert, der eine erste direkte Reflexantwort auslöste, betrug 1,o5 mV.

1.1.3. Der Wert für den maximalen H-Reflex lag bei 1,42 mV.

1.1.4. Der Verlauf der Restitution des H-Reflexes zeigte nach Konditionierung eine anfängliche Depression der monosynaptischen Erregbarkeit. Zwischen 5oo und 2oo msec zeichnete sich ein Anstieg ab, der aber das Ausgangsniveau nicht erreichte. Bei etwa 2o msec konnte der Testreiz nicht mehr dargestellt werden.

1.2. Die Werte des Patientenkollektivs (B) bestehend aus 21 Patienten aus der Universitäts-Nervenklinik, welche vor Beginn der Lithiumtherapie gemessen wurden, sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

1.2.1. Das Verhältnis H-Reflex zu M-Antwort (H/M max.) betrug in dieser Gruppe o,39 (ohne JH).

1.2.2. Den Schwellenwert für den H-Reflex erreichte man im Durchschnitt bei 2,13 mV.

1.2.3. Die maximale Amplitude für den H-Reflex bekam man bei 2,92 mV.

1.2.4. Die Erhöhungskurve bei der Konditionierung zeigte gegenüber der von dem Kollektiv A bei Patienten mit Zyklothymie ohne Lithiumtherapie insgesamt einen flacheren Verlauf. Das bedeutet, daß die praesynaptische

Hemmung bei diesen Patienten verstärkt ist.

1.3. In der dritten Gruppe wurde dasselbe Patientenkollektiv (C) nach den gleichen Bestimmungen wie oben während einer Therapie mit Lithiumsalzen untersucht. Die Therapie war bereits 1o - 14 Tage eingeleitet. Es kam zu folgenden Ergebnissen.

1.3.1. Das Verhältnis für maximalen H-Reflex zur maximalen M-Antwort betrug im Durchschnitt o,48 und lag damit etwas höher als vor der Lithiumtherapie.

1.3.2. Die Schwelle des H-Reflexes wurde mit 1,77 mV schon früher als vor der Lithiumtherapie erreicht.

1.3.3. Ebenso war die maximale Amplitude des H-Reflexes mit 2,49 mV durchschnittlich früher zu erreichen.

1.3.4. Bei der Konditionierung näherte sich die Verlaufskurve der von Gruppe A, was eine Normalisierung der praesynaptischen Hemmung im Rückenmark unter Lithiumtherapie bedeuten könnte. Bei dem Vergleich der Konditionierung von Gruppe A und Gruppe B konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Ergebnisse der Gruppe C sind in Tabelle 4 aufgeführt.

2. Statistische Methoden

Die in Tabellen 2 - 5 aufgeführten Einzelmeßwerte (x_i) wurden tabellarisch erfaßt und statistisch ausgewertet. Für jede untersuchte Größe ergab sich jeweils für die Gruppen A, B und C eine Meßwertreihe.

Unter der Voraussetzung, daß es sich bei den Untersuchungspersonen um eine Normalverteilung der Ergebnisse handelt, wurde zur Bestimmung statistisch gesicherter Unterschiede die Signifikanz-Berechnung für paarweise und unabhängige Meßreihen nach STUDENT und eine lineare Regression und Korrelation durchgeführt. Aus jeder erhaltenen Meßreihe wurden folgende Resultate berechnet:

2.1. t - Test nach STUDENT

2.1.1. der arithmetische Mittelwert : $\bar{X}$

$$\bar{x} = \frac{\sum (x_i)}{n}$$

2.1.2. die Standardabweichung der Einzelwerte: s

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

2.1.3. die Standardabweichung des Mittelwertes: $s_{\bar{x}}$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

2.1.4. die Zahl der Meßwerte: n

2.2. Lineare Regression und Korrelation

2.2.1. die Gleichung der Regressionsgeraden:

$$Y = \bar{y} + b_{yx} (x - \bar{x}) = a_{yx} + b_{yx}x$$

2.2.2. das Steigungsmaß dieser Geraden:

$$b_{yx} = \frac{\Delta y}{\Delta x} = \frac{\sum xy}{\sum x}$$

2.2.3. der Korrelationskoeffizient: r

$$r = \frac{\sum xy}{\sqrt{\sum x \cdot \sum y}}$$

3. Der statistische Vergleich von unverbundenen Stichproben bei 3o Patienten vor der Gabe von Lithiumsalzen und 28 Patienten während einer solchen Therapie, wie auch von paarweisen Stichproben bei 21 Patienten vor und während der Lithiumgabe zeigt geringe, jedoch keine signifikanten Unterschiede sowohl in den Verhältnissen H/M, den Schwellenwerten von H, den maximalen H-Amplituden wie auch in den Konditionierungen.
Da sich sämtliche Untersuchungsergebnisse unter dem JENDRASSIK'schen Manöver nur unwesentlich veränderten, wurde bei der Auswertung nicht weiter darauf eingegangen.
Weiter wurden die H/M - Verhältnisse in Beziehung zum Lithium-Serumspiegel gesetzt und nach der Signifikanz-Berechnung für lineare Regression und Korrelation aus-

gewertet und graphisch dargestellt.
Der Vergleich ergab, daß mit steigendem Lithium-Serumspiegel das H/M - Verhältnis signifikant (α = o,o25) zunimmt (Abb. 7). Korrelationskoeffizient r = o,6o1.

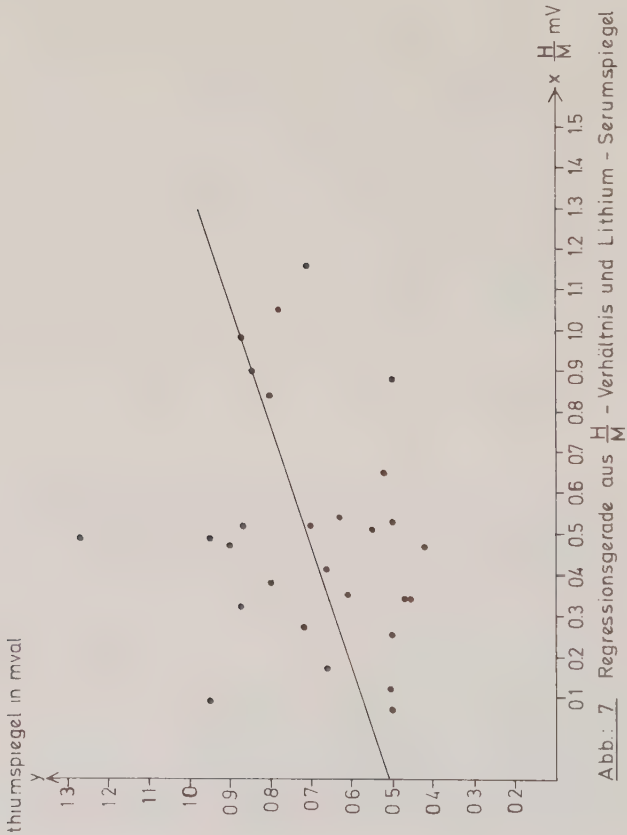

Abb.: 7 Regressionsgerade aus $\frac{H}{M}$ - Verhältnis und Lithium - Serumspiegel

Pat.-Nr.	sex	age	o.Li.	m.Li.	Medikamente	Lithium-Spiegel
1	w	56	+	+	Noveril, Valium, Akineton ret., Crataelanat, Effortil, Glianimon	o,95
2	w	4o	+	+	- - - - - - - -	o,55
3	w	3o	+	+	- - - - - - - -	o,7o
4	w	56	+	+	Leponex, Tofranil, Tremarit	o,95
5	w	49	+	+	- - - - - - - -	o,71
6	m	39	+	+	Leponex	o,52
7	m	22	+	+	- - - - - - - -	o,66
8	w	42	+	+	- - - - - - - -	o,45
9	m	29	+	+	Imap, Saroten, Saroten ret.	o,78
1o	m	35	+	+	- - - - - - - -	o,61
11	w	38	+	+	Melleril, Saroten, Amuno	o,87
12	m	48	+	+	Saroten, Saroten ret.	o,72
13	w	27	+	+	Taxilan 5o, Taxilan 1oo	o,85
14	m	21	+	+	Tavor 2,5	o,5o
15	w	3o	+	+	- - - - - - - -	o,63
16	w	59	+	++	Stutgeron ret., Anafranil, Briserin mite, Novodigal	o,42 (o,47)
17	w	69	+	+	- - - - - - - -	o,87
18	w	67	+	+	- - - - - - - -	o,87
19	m	46	+	+	- - - - - - - -	o,5o
2o	w	5o	+	+	- - - - - - - -	o,5o
21	w	23	+	+	- - - - - - - -	o,5o
22	w	4o	-	+	Saroten, Novothyral	o,95
23	m	41	-	+	- - - - - - - -	o,8o
24	w	46	-	+	- - - - - - - -	o,9o
25	m	52	-	+	- - - - - - - -	o,5o
26	m	53	-	+	- - - - - - - -	1,27

Pat.-Nr.	sex	age	o.Li.	m.Li.	Medikamente	Lithium-Spiegel
27	w	57	-	+	- - - - - - - - -	o,66
28	w	34	-	+	Imap, Saroten, Tryptizol	o,8o
29	w	29	+	-	- - - - - - - - -	--
3o	m	59	+	-	- - - - - - - - -	--
31	w	5o	+	-	- - - - - - - - -	--
32	m	29	+	-	- - - - - - - - -	--
33	w	66	+	+	Saroten ret.	Angst - gefühle
34	w	54	+	+	Neurocil	Angst - gefühle
35	w	7o	+	+	Taxilan, Prostagutt	Adie - Syndrom
36	w	43	+	+	- - - - - - - - -	Adie - Syndrom
37	w	74	+	-	Taxilan, Prostagutt	Parkinson
38	w	5o	+	-	Saroten, Lanitop, Taxilan	--
39	w	41	+	-	Chloraldurat rot + blau	--
4o	m	23	+	-	- - - - - - - - -	--
41	m	56	+	-	Saroten, Saroten ret., Melleril, Melleril ret.	--
42	m	56	+	-	Saroten	--

Tabelle 1: Einzelangaben über die untersuchten Patienten der Universitäts-Nervenklinik Tübingen

Nr.	H - Schwelle	H - max	H/M max	Konditionierung $2 \cdot 10^3$	10^3	500	200	100	50	20
1	0,87	1,12	0,47			53	56	30	14	10
2	1,38	1,68	0,21	50	31	59	125	100	0	0
3	0,74	1,10	0,42	78	49	42	28	10	0,5	0
4	0,69	0,88	0,53	73	62	48	44	28	12,5	0
5	0,90	1,19	0,27	75	29	27	15,5	0	3	0
6	0,90	0,95	0,47	90	58	60	43	19	0	0
7	1,29	1,39	0,16	62	32,5	18	35	28	0	0
8	2,95	3,75	0,94	87	83	77	77	76	48	0
9	1,62	2,23	0,78	94	91	82	78	73	30	0
10	1,63	1,87	0,61	85	72	71	76	56	36,5	9,5
11	1,40	1,64	0,69	82	84	78	85	41	15,5	0
12	0,92	1,31	0,62	96	90	85	98	68	45	5,5
13	0,64	0,85	0,61	87	66	35,5	51,5	36	11	0
14	0,69	0,85	0,46	76	66	28,5	84	92	0	0
15	0,85	1,12	0,51	71	69	73	86	33	0	0
16	0,89	1,22	0,65	81	50	30	41	28	0	0
17	1,00	1,34	0,56	64	50	48	45	28	6,5	0
18	0,61	0,78	0,44	74	70	40	87	52	22	0
19	0,99	1,27	0,84	90	63	97	72	29	10	0
20	1,35	1,80	0,69	85	69	61	52	20,5	10	0
21	1,10	1,90	0,67	94	84	86	83	83	57	13
22	1,03	1,27	0,64	79	56	59	64	63	4,5	2,5
23	0,96	1,24	0,52	70	63	48	66	42	6	0
$\bar{x}$	1,05	1,42	0,55	79,2	63	56,7	64,8	45,5	14,5	1,76
s	0,60	0,64	0,20	11,7	18,15	21,94	25,62	25,99	17,16	3,84
$s_{\bar{x}}$	0,12	0,13	0,04	2,49	3,87	4,57	5,34	5,41	3,58	0,8

Tabelle 2: Meßwerte von dem Normalpersonenkollektiv (A)

Nr.	H - Schwelle	H - max	H/M max	Konditionierung $5 \cdot 10^3$	$2 \cdot 10^3$	10^3	500	200	100	50
1	1,40	1,85	0,32	73	45	36	40	40	47	0
2	3,91	4,57	0,63	93	87	77	48	50	43	0
3	1,66	2,34	0,49	90	86	65	79	68	89	63
4	1,45	2,10	0,39	82	57	43	46	54		0
5	2,10	2,80	0,15	92	83	58	100	67	200	0
6	3,76	4,36	0,52	98	91	91	83	85	42	0
7	2,67	3,48	0,12	75	58	50	75	62	25	0
8	2,57	3,90	0,41	84	72	56	48	60	28	8
9	2,68	3,98	0,60	93	86	72	55	69	45	0
10	1,42	2,17	0,37	86	88	72	67	76	61	32
11	3,30	4,36	0,69	95	62	48	38	19	14	0
12	3,30	4,81	0,26	87	75	75	67	83	33	0
13	2,62	3,41	0,33	83	72	55	47	35		0
14	1,71	2,47	0,58	95	80	65	86	65	59	0
15	0,92	1,30	0,54		72	32	18	20	7	0
16	1,20	1,61	0,12		74	65	87	94	37	0
17	1,47	1,90	0,55		86	73	76	46	5	4
18	1,89	2,41	0,28		83	78	49	69	49	3
19	1,01		0,35		50	48	47	43	22	0
20			0,04		66	27	33	50	17	0
21	1,59	1,80	0,53		28	22	20	8	4	0
$\bar{x}$	2,13	2,92	0,39	87,5	71,4	57,5	57,5	55,3	43,5	5,2
s	0,92	1,15	0,19	8,4	16,85	18,54	22,88	22,74	43,68	15,02
$s_{\bar{x}}$	0,20	0,26	0,04	2,24	3,68	4,04	4,99	4,96	10,02	3,28

Tabelle 3: Meßwerte von dem Patientenkollektiv (B)

Nr.	H - Schwelle	H - max	H/M max	Konditionierung						
				$5 \cdot 10^3$	$2 \cdot 10^3$	10^3	500	200	100	50
1	1,75	2,40	0,09	86	86	71	100	114	112	0
2	3,35	4,40	0,51	87	81	56	80	87	100	0
3			0,52	30	27	28	27	25	23	0
4	2,03	2,61	0,49	96	81	70	67	50	23	0
5	2,60	3,70	1,16	89	78	89	67	89	50	0
6	1,16	1,69	0,65	105	100	95	91	82	41	23
7	1,53	1,83	0,17	90	85	80	56	69	56	0
8	3,87	6,07	0,34	76	44	40	52	72	40	8
9	2,29	4,28	1,05	100	95	95	84	89	58	5
10	1,34	1,77	0,35	100	95	58	59	49	32	33
11	2,29	3,03	0,52	86	83	61	47	32	18	17
12	1,03	1,69	0,27	83	67	61	69	44	31	0
13	1,03	1,41	0,90	100	94	88	89	72	22	0
14	2,46	2,94	0,25	92	85	54	58	50	42	0
15	1,13	1,53	0,35		92	71	27	43	31	0
16	1,23	1,56	0,15		77	84	180	200	89	0
17	1,62	2,03	0,47		82	67	69	67	18	2
18	1,40	1,70	0,31		87	86	72	64	15	0
19	0,99	1,39	0,62		59	50	69	63	29	0
20	0,95	1,39	0,37		50	15	17	27	6	0
21	1,35		0,54		38	22	12	40	15	1
$\bar{x}$	1,77	2,49	0,48	87,1	75,5	63,8	66,2	68,0	40,5	4,2
s	0,82	1,30	0,28	18,49	20,48	23,46	35,54	38,0	28,75	9,03
$s_{\bar{x}}$	0,18	0,30	0,06	4,94	4,47	5,12	7,75	8,29	6,27	1,97

Tabelle 4: Meßwerte von dem Patientenkollektiv (C)

Nr.	H/M max.	Lithiumspiegel	x · y
1	o,o9	o,95	o,o85
2	o,51	o,55	o,28o
3	o,52	o,7o	o,364
4	o,49	o,95	o,465
5	1,16	o,71	o,823
6	o,65	o,52	o,338
7	o,17	o,66	o,112
8	o,34	o,45	o,153
9	1,o5	o,78	o,819
1o	o,35	o,61	o,213
11	o,52	o,87	o,452
12	o,27	o,72	o,194
13	o,9o	o,85	o,765
14	o,25	o,5o	o,125
15	o,o7	o,5o	o,o35
16	o,47	o,42	o,197
17	o,34	o,47	o,159
18	o,31	o,87	o,269
19	o,98	o,87	o,852
2o	o,53	o,5o	o,265
21	o,54	o,63	o,34o
22	o,12	o,5o	o,o6o
23	o,38	o,8o	o,3o4
24	o,47	o,9o	o,423
25	o,88	o,5o	o,44o
26	o,49	1,27	o,622
27	o,41	o,66	o,27o
28	o,84	o,8o	o,672
	(x) = 14,1 $\bar{x}$ = o,5o3 (x^2) = 9,37	(y) = 18,28 $\bar{y}$ = o,7o3 (y^2) = 13,91	1o,o96

Tabelle 5: Meßwerte für die Regressionsgerade

IV. DISKUSSION

1. Einwirkung von Lithium auf die Transmitter

1.1. Acetylcholin

KRELL (32) stellte in seiner Arbeit bei niedriger Lithiumdosierung keine Änderungen der Cholin- oder ACH-Konzentrationen fest. Bei kurzfristig hoher Dosierung tritt eine minimale Senkung des ACH-Spiegels ein; dies dürfte darauf hinweisen, daß Lithium doch in geringem Umfang Einfluß auf die Speicherung bzw. den Stoffwechsel des ACH in vivo nehmen kann. Eine einfache lineare Beziehung zwischen Lithium- und ACH-Umsatz läßt sich hieraus nicht ableiten.

Zu gleichen Ergebnissen, nämlich daß nur hohe Lithiumspiegel eine Senkung des ACH-Spiegels bewirken, kam auch SIMPSON (62), welcher den Cholinesterasehemmer Physiostigmin in Zusammenhang mit Lithium als therapeutisches Mittel gegen die Manie untersuchte. Er fand dabei folgendes: Lithium in Dosen therapeutischer Breite verursacht keine signifikante Hemmung der Cholinesteraseaktivität. In vitro allerdings und unter unphysiologisch hohen Lithiumdosen kam es zu einer Änderung im Sinne einer hohen Na^+ - Ionenkonzentration im Extrazellulärraum und einer niedrigen ACH-Konzentration im Serum.

BOWERS u. Mitarb. (7) stellten Untersuchungen mit injezierten Gehirnschnitten von Ratten und einer Gruppe nicht injezierter Schnitte in einem Inkubationsmedium von 1,2 maeqv/l bzw. 2,4 maeqv/l Lithium an. Sie injezierten die Gehirnschnitte mit 2,5 maeqv/kg bzw. 7,5 maeqv/kg Lithium einmal 48 Stunden, das andere Mal 24 Stunden vor Versuchsbeginn. Gemessen wurden Änderungen endogenen ACH's. Daneben wurden die gleichen Messungen bei einer Kontrollgruppe, welche mit NaCl behandelt wurde, angestellt. Es ergab aber keinen signifikanten Unterschied in der durch elektrische Stimulation freigesetzten ACH's unter Natrium oder Lithium.

Jedoch war ACH bei beiden Gruppen höher als bei unstimulierten Schnitten. Die Hypothese, daß Lithium den ACH-Spiegel in den Corpora mammilaria senkt, konnte nicht unterstrichen werden. Es schließt aber nicht die Möglichkeit aus, daß unter physiologischen Bedingungen der ACH-Spiegel im Gehirn durch Lithium beeinflußt wird.

1.2. Noradrenalin

OPITZ u. Mitarb. (48) konnten in einer interessanten Arbeit zeigen, daß Lithiumionen die Aufnahme und Wiederaufnahme von NA in die Synaptosomen fördert und dadurch die NA-Konzentration an den Rezeptoren vermindert. Im Gegensatz hierzu konnten KURIYAMA u. Mitarb. (35) beweisen, daß unter Lithiumgabe die NA-Konzentration zwar in den Synaptosomen gesenkt wurde, nicht aber in den Mitochondrien.

MATUSSEK (41) fand bei Mäusen in Anwesenheit von Monoaminoxydasehemmern unter Lithiumverabreichung eine um 17,5 % gesteigerte Aufnahme von NA im Gehirn, hierbei jedoch spielen die Mitochondrien keine Rolle.

1.3. Serotonin

Von PEREZ u. Mitarb. (5o) konnte an Ratten bei wiederholter Gabe von Lithium gezeigt werden, daß die Konzentration von Serotonin um 15 - 2o %, die jedoch von dessen Abbauprodukt 5 - Hydroxyindolessigsäure im Gehirn um etwa 8o % anstieg. Weiterhin konnten sie zeigen, daß dieses erhebliche Überwiegen nicht von einer Transporthemmung der 5 - Hydroxyindolessigsäure herrührt, sondern von einem Anstieg der Syntheserate des Serotonins im Gehirn bedingt ist. Die Untersuchung beweist somit, daß Lithium die Syntheserate von Serotonin um etwa 8o % zu steigern vermag. Der Steigerungsmechanismus der Serotoninsynthese wäre somit erklärt, daß bei chronischer Verabreichung von Lithiumsalzen die Tryptophankonzentration um etwa 7o % erhöht gefunden wird.

GENEFKE (18) untersuchte, in welchen Strukturen sich die

Steigerung der Serotoninsynthese hauptsächlich abspielt. Nach 4-wöchiger oraler Lithiumgabe fand er eine deutliche Erhöhung der 5 - Hydroxytryptophankonzentration um 19 % im Hypothalamus, in grauer und weißer Hirnsubstanz waren hingegen keine Konzentrationsänderungen festzustellen. Lag die Behandlungsdauer mit Lithium unter 4 Wochen, konnte GENEFKE (19) auch im Hypothalamus keine Konzentrationserhöhung von 5 - Hydroxytryptophan feststellen.

1.4. Gamma-Aminobuttersäure

Glutamat, die Vorstufe von GABA kann durch Lithiumgabe gesteigert werden, ob sie hoch oder niedrig ist, chronisch oder akut und zwar im Hypothalamus. Angestiegenes Glutamat nach akuter hoher Dosis und nach chronischer Verabreichung wird im Nucleus amygdaleus wiedergefunden. Ebenso verhält es sich mit GABA, jedoch wird diese nur im Hypothalamus gefunden.

2. Hypothesen bezüglich der Lithiumwirkung auf die Alpha-Motoneurone

2.1. Membrantheorie

Nach CLAUSEN (1o) bewirken Lithiumionen an der Zellmembran Strukturveränderungen derart, daß sie unter anderem die Anordnung der Wassermoleküle an der Membran verändern und daraus eine Permeabilitätssteigerung für wasserlösliche Stoffe resultiert.

Diese geänderte Wassermolekülanordnung gestattet einen vermehrten ACH-Einstrom in den synaptischen Spalt, was seinerseits eine Permeabilitätssteigerung für Na^+ - und andere kleine Ionen und damit eine Erhöhung der Erregbarkeit an der Synapse bewirkt.

Im Widerspruch dazu steht allerdings die Arbeit von SIMPSON (62), der unter physiologischen Dosen von Lithium keine Steigerung der Cholinesteraseaktivität feststellte, vorausgesetzt, daß eine ACH-Vermehrung mit einer Vermehrung der Cholinesterase korreliert. Obengenannte Theorie würde mit den Ergebnissen übereinstimmen, daß

es unter Lithium zu einer erhöhten Erregbarkeit der Alpha-Motoneurone kommt, wie an dem Prozentverhältnis H_2 / H_1 gezeigt wurde.

2.2. Enzymtheorie

Bei der Einwirkung des Lithiumions auf die Membran-ATPase, im Zusammenhang mit enzymatischen Reaktionen, welche von SCHOU (55) beschrieben wurden, liegt Lithium in seiner Wirkung zwischen der von Na^+ - und K^+ - Ionen, entspricht aber wahrscheinlich mehr der des K^+ - Ions. Nach Untersuchungen von SKOU (63, 64) gehen eine niedrige intrazelluläre Na^+ - Konzentration und eine niedrige extrazelluläre K^+ - Konzentration mit einer hohen Enzymkonzentration einher, daher ist eine Korrelation zwischen der Aktivität des Enzymsystems und der intra- bzw. extrazellulären Na^+ - und K^+ - Konzentration anzunehmen.
Hohe intrazelluläre Lithiumwerte hingegen sind vergesellschaftet mit geringen Enzymaktivitäten, was einmal die Folge hoher intrazellulärer Lithiumkonzentrationen sein kann, aber auch auf eine primäre Störung der Aktivität des Enzymsystems hinweist.

2.3. Synapsentheorie

Da Lithium auch spezifisch an der Synapse zu wirken scheint, indem es die Depolarisation der postsynaptischen Membran durch Herabsetzung von ACH- oder NA - Quanten hemmt, kann auch durch dieses Phänomen eine Veränderung des Erregungszustandes der alphamotorischen Synapse erklärt werden. Nach SCHILDKRAUT u. Mitarb. (54) erhöhten Lithiumionen nämlich die Aktivität der intrazellulären Monoaminoxydase, was eine verminderte Aktivität von NA zur Folge hat.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Der Autor behandelt die Frage, in wie weit Lithiumsalze Veränderungen an der Rückenmarkssynapse hervorrufen.

Dabei hat er 42 Patienten der Universitäts-Nervenklinik Tübingen mit gesicherter Manie oder Depression elektrophysiologisch am peripheren motorischen Neuron bzw. Axon vor und während einer Therapie mit Lithiumsalzen untersucht.
Bei der Besprechung der Untersuchungsmethode wird besonders auf die Bestimmung der Parameter H-Reflex und M-Antwort eingegangen.
Bei der Auswertung interessiert vor allem das H/M - Verhältnis und die Konditionierung im Doppelreizversuch, da sie eine Aussage über den Erregungszustand des Alpha-Motoneurons machten.
Die Untersuchungen zeigen, daß einmal mit steigendem Lithium-Serumspiegel das H/M - Verhältnis signifikant ansteigt; zum anderen bei der Konditionierung sich die Verlaufskurven von Gesunden denen von Patienten unter Lithiumtherapie gleichen, während sie ohne Lithiumgabe deutlich erhöht sind.
Das zunehmende H/M - Verhältnis unter Lithiumgabe zeigt, daß mit steigendem Lithium-Serumspiegel auch die Erregbarkeit der Alpha-Motoneurone zunimmt. Die erhöhte Verlaufskurve bei der Konditionierung im Doppelreizversuch unter Lithiumtherapie könnte auf eine Verstärkung der praesynaptischen Hemmung hinweisen.
In der Diskussion wird versucht, die Ergebnisse mit Vorgängen an der Synapse, ihrer Membran und ihrer Enzyme in Zusammenhang zu bringen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

(1) AMDISON, A. and M. SCHOU: Die Bedeutung der Lithium-Spiegel im Serum für die Lithiumtherapie phasischer Psychosen.
Münchner Med. Wochenschrift 117, 1417-142o, (1975).

(2) APRISON, M. H. and R. WERMAN: The distribution of glycin in cat spinal cord and roots.
Life Sci. 4, 2o75-2o83, (1965).

(3) BAASTROUP, P.C. and M. SCHOU: Lithium as a prophylactic agent. Its Effect against recurrent depressions and manic depressiv psychosis.
Arch. gen. Psychiat. 16, 162-172, (1967).

(4) BAYKUSCHEV, St.: Die Wirkung des Chlorpromazins auf die Hemmungsprozesse im Rückenmark bei Patienten mit spastischen Lähmungen.
Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilkunde 194, 318-327, (1968).

(5) BERENS, S.C.; R.S. BERNSTEIN; J. ROBBINS and J. WOLFF: Antithyroid effects of Lithium.
J. clin. Invest. 49, 1357-1367, (197o).

(6) BERL, S. and D.D. CLARKE: Effects of Lithium on the metabolism in brain of Glutamate, Glutamine, Asparate and GABA in acetate in vitro.
Brain Research 36, 2o3-213, (1972).

(7) BOWERS, M.B. jr. and A. ROZITIS: Acetylcholin release from cortical brain slice of rats injected with Lithium.
J. Pharm. Pharmac 22, 647, (197o).

(8) BRAUN, M.: Elektromyographische Untersuchungen zur Bestimmung von Normwerten für die Nervenleitgeschwindigkeit schneller und langsamer motorischer Fasern. Inaugural - Dissertation Tübingen (1969).

(9) CADE, F.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med. J. Austr. 36, 349-352, (1949).

(1o) CLAUSEN, T.: The insulin like effect of Lithium. Biochem. Biophys. Acta 15o, 66-72, (1968).

(11) CORRODI, H.; K. FUXE; T. HÖKFELT and M. SCHOU: The effect of Lithium on cerebral monoamine neurons. Psychopharmacologia 11, 345, (1967).

(12) COSTA, E.;L. IVERSEN and R. PADETTI: Studies of Neurotransmitters at the synaptic level. Advances in Biochem. Psychopharm. Vol. 6, (1972).

(13) DIAMANTOPOULOS, E. and P. ZANDER OLSEN: Motoneuron excitability in normals and patients with abnormal muscle tone. 6 th Int. Congr. EEG and clin. Neurophysiol. Vienna Publ. Dep. Vienna AC. Med., 119, (1965).

(14) DORNBLÜTH: Klinisches Wörterbuch 17./18. Aufl. 193o.

(15) ECCLES, J.C.: The physiology of synapses. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1964.

(16) ERNST, K. und R.J. LAMMANN: Untersuchungen über die Erregbarkeitskurve des Triceps surae - Reflexes beim spastischen Syndrom. Psychiat., Neurologie and med. Psychol. 23, 497-5o2, (1971).

(17) FREUND, H.J. und K. KENDEL: Zur Klinik and Pathophysiologie der Vincristinwirkung am Nervensystem. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilkunde 196, 319-33o, (1969).

(18) GENEFKE, J.K.: The active uptake of 5 - Hydroxytryptamine in rat and human blood platelets under the influence of Lithium in vivo and in vitro. Acta psychiatr. Scand 48, 394-399, (1972).

(19) GENEFKE, J.K.: The concentration of 5 - Hydroxytryptamine in hypothalamus, grey and white brain substance in the rat after prolonged oral Lithium administration. Acta psychiatr. Scand 48, 4oo-4o4, (1972).

(2o) GIRKE, W.; F.-A. KREBS and B. MÜLLER-OERLINGHAUSEN: Effects of Lithium on electromyographie recordings in man. Int. Pharmacopsychiat.1o, 24-36, (1975).

(21) GOTTESFELD, Z.; B.S. EBSTEIN and D. SAMUEL: Effect of Lithium on concentrations of Glutamate and GABA levels in amygdala and hypothalamus of rat. Nature New Biol. 234/47, 124-125, (1971).

(22) GUTTMANN: Medizinische Terminologie 28. Aufl. 1937.

(23) HOCKMANN, C.H. and D. BIEGER: Chemical transmission in the mammalian central nervous system. Baltimore, London, Tokyo: University Park Press 1976.

(24) HOFFMANN, P.: Über die Beziehung der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung und zum Tonus. Zeitschr. f. Biol. 68, 351-37o, (1918).

(25) HOFFMANN, P.: Die Eigenreflexe (Sehnenreflexe) menschlicher Muskeln. Berlin:Springer 1922.

(26) HOFFMANN, P.: Untersuchungen über die refraktäre Periode des menschlichen Rückenmarks. Zeitschr. f. Biol. 81, 37-48, (1924).

(27) HORNYKIEWCZ, O.: Dopamine: Its physiology, pharmacology and pathological neurochemistry. New York, Dekker 1971, 173-258.

(28) JOHNSON, F.N.: Lithium research on therapy. London, New York, San Francisco: Academic Press 1975.

(29) KATZ, B.: Nerv, Muskel und Synapse. 2. Aufl., Stuttgart: Thieme 1974.

(3o) KLEINERT, M.: Myokardiopathie unter Lithiumtherapie. Med. Klin. 69, 494-499, (1974).

(31) KORFF, R.W. von: J. Physiol. 93, 46-6o, (1953).

(32) KRELL, R.D. and A.M. GOLDBERG: Effects of acute and chronic administration of Lithium on steady-state levels of mouse brain cholin and acetylcholin.
Biochem. Pharm. 22, 3289-3291, (1973).

(33) KROTT, H.M. und H.M. JACOBI: Neurophysiologische Untersuchungen der Eigenreflexstörung beim Adie-Syndrom.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 215, 338-361, (1972).

(34) KROTT, H.M. und H.M. JACOBI und M.J. BUSSE: H - Reflex und F - Welle im M. soleus des Menschen.
Zeitschr. f. Neurologie 199, 332-343, (1971).

(35) KURIYAMA, K. and R. SPEKEN: Effect of Lithium on content and uptake of norepinephrine and 5 - hydroxytryptomine in mouse brain synaptosomes and mitochondria.
Life Sci. 9 (I) / 21, 1213-122o, (197o).

(36) LANG, W. und R. HERRMANN: Eine Methode zur flammenspektrometrischen Lithium-Bestimmung im Serum.
Zeitschr. ges. exp. Med. 139, 2oo, (1965).

(37) LEHMANN, H.J.: Periodische Bahnung des H - Reflexes bei subaktiver sklerosierender Leukencephalitis (Panencephalitis).
Arch. f. Psychiat. u. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. 2o5, 93-99, (1964).

(38) MAGLADERY, J.M. and D.B. DOUGAL:Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man.
Bull. Johns. Hopk. Hosp. 86, 265-29o, (195o).

(39) MAGLADERY, J.M.; R.D. TEASDALL; A.M. PARK and H.W. LAGUTH: Electrophysiological studies of reflex activity in patients with lesions of the nervous system.
Bull. Johns. Hopk. Hosp. 91, 219-244, (1952).

(4o) MANYAM, N.V.B.: Serotonin, Lithium and Huntingtons chorea.
Lancet 1973 II, 331.

(41) MATUSSEK, N.: Clinical and animal experiments concerning defunction of brain catecholamines.
Int. Pharmacol. Psychiat. 6, 17o-186, (1971).

(42) MATUSSEK, N. und W. GREIL: Biochemische Wirkungsmechanismen und Pharmakokinetik von Psychopharmaka.
Arneim.-Forsch. 25, 1178-1184, (1975).

(43) McLEOD, J.G. and J.C. WALSH: H - Reflex studies in patients with parkinsons disease.
J. of Neurol., Neurosurgery and Psychiat. 35, 77-8o, (1972).

(44) MIDDELHOFF, H.D. und K. PASCHEN: Lithiumwirkungen auf das EKG.
Pharmakopsychiat. 242, 254-264, (1974).

(45) MODESTIN, J.: Zentralnervöse Dekompensation unter Lithium-Therapie. Eine Kasuistik.
Nervenarzt 43, 486-488, (1972).

(46) MONGIA, S.K.: H - Reflex from quadriceps and gastrognemius muscles.
Electromyography 2, 179-19o, (1972).

(47) MONIKAL, M.D. and J.A. SIMPSON: Evaluation of spinal inhibitory activity in epilepsy by the H - ware recovery curve.
Epilepsia (Amst.) 14, 311-324, (1973).

(48) OPITZ, K. und H. CHU: Einfluß von Lithium auf den respiratorischen Stoffwechsel der Ratte und die calorigenen Effekte von sympathomimetischen Aminen.
Naunyn Schmiedbergers Arch. Pharmac. 266, 418, (197o).

(49) OPITZ, K.; H. CHU und H. GRÜTER: Beeinflußung der calorigenen Wirkung von sympathomimetischen Aminen durch Lithium.
Naunyn Schmiedbergers Arch. Pharmac. 268, 379-391, (1971).

(5o) PEREZ, C.J.; A. TAGLIAMONTE; P. TAGLIAMONTE and G.L. GESSA: Stimulation of serotonin synthesis by Lithium.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 178/2, 325-33o, (1971).

(51) PIERROT-DESEILLIGNY, E. and B. BUSSEL: A comparison of H - Reflex at the onset of a voluntary movement or a polysynaptic reflex.
Brain Research 6o, 482-484, (1973).

(52) PSCHYREMBEL: Klinisches Wörterbuch 251 Aufl. 1972.

(53) REICHEL, G.; G. MÜHLAU und J. STAHL: Untersuchungen zur spinalen reflektorischen Erregbarkeit bei Gesunden und bei spastischen Lähmungen. Psychiat. Neurolog. med. Psychol. 26, 473-476, (1974).

(54) SCHILDKRAUT, J.J.; I.J. KOPIN; S.M. SCHAUBERG and J. DURELL: Norepinephrine metabolism and psychoactive drugs in the endogenous depressions. Pharmacopsychiat., Neuropsychopharmacol. 1, 62-92, (1968).

(55) SCHOU, M.: Biology and pharmacology of Lithium. Pharmacol. Rev. 9, 7-58, (1957).

(56) SCHOU, M.: The biology and pharmacology of Lithium: a bibliography. Psychopharmacol. Bull. 5, 33-62, (1969).

(57) SCHOU, M.: Mögliche Wirkungsmechanismen des Lithiums. Urban und Schwarzenberg (Das depressive Syndrom), 9-15, (1969).

(58) SCHOU, M.: Die Lithiumprophylaxe bei manisch - depressiven Psychosen. Nervenarzt 42, 1-1o, (1971).

(59) SCHOU, M.: Heutiger Stand der Lithium - Recidivprophylaxe bei endogenen affektiven Erkrankungen. Nervenarzt 45, 397-418, (1974).

(6o) SCHOU, M.; A. AMDISEN and J. TRAP-IMSEN: Lithium-poisoning: a report of eight cases. Amer. J. Psychiat. 125, 52o, (1968).

(61) SCHOU, M.; A. AMDISEN; S.E. JENSEN and T. OLZEN:
Occurence of goitre during Lithium treatment.
Brit. med. J. 3. 71o-713, (1968).

(62) SIMPSON, L.L.: The effects of Lithium and physiostigmine on rat brain acetylcholinesterase activity.
Psychopharmacol. 38, (2), 145-15o, (1974).

(63) SKOU, J.C.: The influence of some cations and an adenosintriphosphatase from peripheral nerve.
Biochem. Biophys. Acta 26, 394-4o1, (1957).

(64) SKOU, J.C.: Encymdic basis for active transport of Na and K across the cell membrane.
Physiol. Rev. 45, 596-617, (1965).

(65) SOMMER, J.: Periphere Bahnung von Muskeleigenreflexen als Wesen des JENDRASSIK'schen Phänomens.
Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 15o, 249-262, (194o).

(66) TAKAMORI, M.: H - Reflex study in upper motoneuron disease.
Neurology (Minneap.) 17, 32-4o, (1967).

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Dr. Friedel, für die Themenstellung bedanken.

LEBENSLAUF

Am 2o.9.1949 wurde ich, Jürgen Rudolf Dreher, als Sohn des Kaufmanns Rudolf Dreher und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Roth, in Sigmaringen geboren.
Nach der Einschulung 1956 wechselte ich 196o zum Kolleg St. Blasien, einem humanistischen Gymnasium, wo ich im Juni 1969 das Abitur ablegte.
Anschließend begann ich im Wintersemester 1969/7o an der Universität Tübingen zu studieren, zunächst in den Fächern Biologie und Philosophie.
Im Wintersemester 197o/71 bekam ich meine Zulassung zum Medizinstudium.
Im Herbst 1971 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und wechselte im Wintersemester 1972/73 nach Frankfurt, wo ich im Frühjahr 1974 die ärztliche Vorprüfung bestand.
Zum Wintersemester 1974/75 kehrte ich wieder nach Tübingen zurück und bestand hier am 1. Juli 1977 das medizinische Staatsexamen.